

La maladie trophoblastique Gestational Trophoblastic Disease

Pr Denis Vinatier
Hôpital Jeanne de Flandre
CHRU de Lille

La maladie trophoblastique Gestational Trophoblastic Disease

- _ Introduction et définition
- ? La mole hydatiforme
- ? Tumeurs trophoblastiques gravidiques

Introduction et définition: Lésions de prolifération du trophoblaste
bénignes et malignes

- Lésions molaires
 - la mole hydatiforme
 - complète
 - partielle
 - la mole invasive
- Lésions non molaires
 - Choriocarcinome
 - Tumeur du site placentaire
- Tumeur Trophoblastique gravidique



La mole hydatiforme

- _ Les types de moles hydatiformes
- _ Epidémiologie
- _ Les symptômes
- _ le diagnostic 
- _ le bilan
- _ Evacuation
- _ La surveillance
- _ Grossesse après mole



Les tumeurs trophoblastiques gravidiques

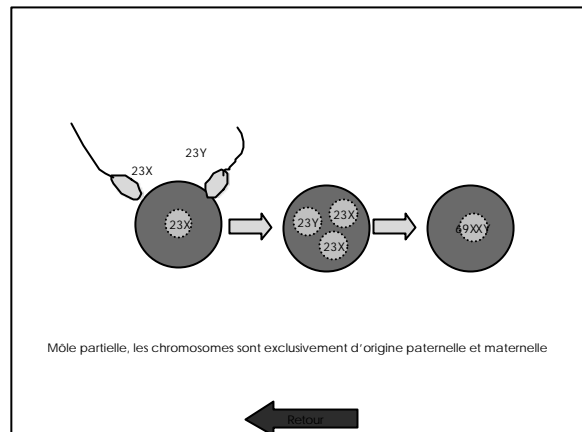
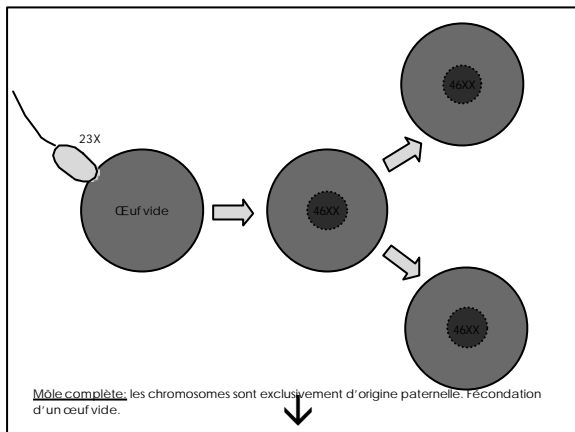
- _ Les types de TTG
- _ Le diagnostic
- _ Le bilan
- _ les stades et catégories de risque
- _ Traitements
- _ La surveillance
- _ La récurrence
- _ Grossesse après GTT



La mole hydatiforme

| | Môle complète | Môle partielle |
|-----------------------------|---|---|
| Histologie | | |
| œdème des villosités | diffus -marqué | focal |
| prolifération foetus amnion | diffuse -variable absent | focal - modérée présent |
| Aspects génétiques | <u>diploïdie: 46 XX</u> origine paternelle | <u>triploïdie: 69 XXY</u> origine paternelle maternelle |
| Aspects cliniques | | |
| échographie | aspect typique | rarement rare aspect typique |
| utérus augmenté de taille | 25-50% | <10% |
| Kystes ovariens | 6-32% | <10% |
| évolution maligne | 6-32% | <10% |





La môle hydatiforme: épidémiologie

- Variation géographique:
 - 1/1000 en Europe vs 1/2000 au Japon
- Incidence augmentée <15 ans et >40 ans
 - RR=519 si > 50 ans
- Antécédents de môle.
 - si une môle RR=10
 - si deux môles le risque est de 28%

La môle hydatiforme: les symptômes

- Présentation de la môle complète
- Présentation de la môle partielle

Les symptômes de la môle complète

Hémorragies génitales 97% des patientes

Lorsque le diagnostic est tardif

- Augmentation de la taille de l'utérus
- Vomissements
- Kystes ovariens fonctionnels
- Toxémie gravidique (1/4 des patientes)

Môle complète + ↑ utérus + ↑ HcG = risques toxémie hyperthyroïdie Insuffisance respiratoire (2 à 12%)

La présentation de la môle partielle

Avortement complet ou en cours

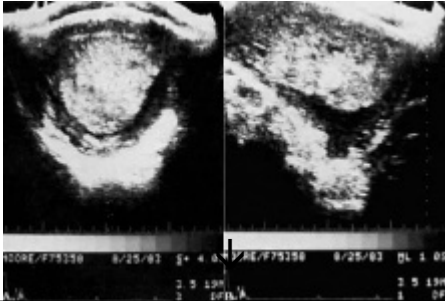
↑ Taille de l'utérus 4 à 11% des cas

Pas de détresse respiratoire, de kyste important

Diagnostic souvent porté sur l'histologie

La môle hydatiforme: le diagnostic

Echographie est l'examen de choix:
écho multiples



La môle hydatiforme: le diagnostic



Cavité utérine distendue par une môle complète

La môle hydatiforme: le diagnostic



La môle hydatiforme: le diagnostic



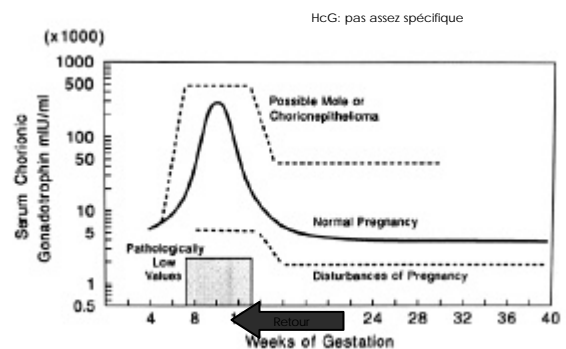
Volumineux kyste lutéal

La môle hydatiforme: le diagnostic



La cavité utérine est remplie par une masse solide semée de kyste correspondant soit à des vésicules, soit à des hémorragies

La môle hydatiforme: le diagnostic



En résumé: 8 points

- 1- ↑ de l'utérus non correspondant à l'âge de la grossesse
- 2- Hémorragies génitales le plus souvent discrètes
- 3- Absence de fœtus
- 4- Absence de bruits du cœur
- 5- Aspect échographique typique
- 6- Signes de toxémie gravidique dès la fin du 1er trimestre
- 7- Kystes des ovaires
- 8- ↑ de l'HcG



Le bilan: avant l'évacuation

- 1 - Bilan sanguin
- 2 - Bilan hépatique et rénal
- 3 - HcG sérique
- 4 - Scanner thoracique
- 5 - Bilan thyroïdien
- 6 - à la demande: bilan d'une pré éclampsie et d'une embolie pulmonaire



Evacuation

Evacuation du contenu utérin

- ◆ Curetage aspiratif
- ◆ Curetage émoussé
- ◆ Perfusion intraveineuse d'oxytocine durant et après
- ◆ Curetage sous contrôle échographique

Les kystes lutéaux

- ◆ ¼ à 1/3 des patientes
- ◆ Kystes identiques à ceux des hyperstimulations
- ◆ parfois apparaissent après l'évacuation
- ◆ temps moyen de disparition est de 8 semaines
- ◆ associés à un risque de maladie trophoblastique

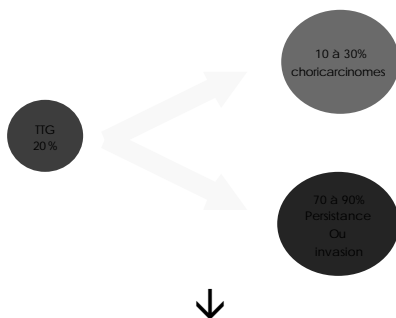


Surveillance après évacuation est : un suivi soigné est essentiel après l'évacuation d'une grossesse molaire, pour identifier les patientes à risque de faire des séquelles malignes.

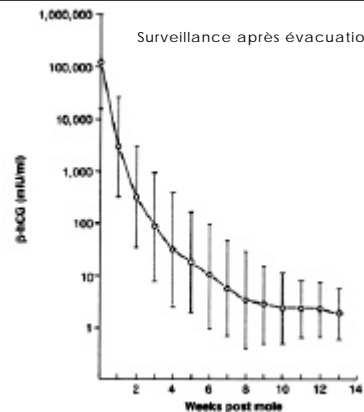
- 1 - un dosage 48 heures après l'évacuation
- 2 - dosage hebdomadaire jusqu'à négativation
- 3 - trois dosages négatifs
- 4 - dosage mensuel pendant 6 mois
- 5 - quand arrêter dans la môle partielle ?
- 6 - examen clinique mensuel
- 7 - Cliché de thorax à la moindre anomalie



Surveillance après évacuation



Surveillance après évacuation



Meanvalue and 95% confidence limits describing normal postmolar β -hCG regression curve. (Schlaerth JB, Morrow CP, Kletzky OA et al: Obstet Gynecol 58:478, 1981. Reprinted with permission from The American College of Obstetricians and Gynecologists.)



Surveillance après évacuation

Quelques facteurs de risque

HcG > 100 000 mIU/ml

Histologie traduisant une prolifération intense

Age > 35 ans

TTG
20%

[Retour](#)

Grossesse après môle

- 1-2 % de récurrences
- 28% après une première récurrence
- Examen histologique du placenta
- hcG 6 à 8 semaines après l'accouchement pour exclure un choriocarcinome

[Retour](#)

Tumeur trophoblastique gravidique
Gestational Trophoblastic Tumor

Définition: anomalies dans l'évolution de l'HcG

70 - 90% persistance et/ou môles invasives

10 - 30% choriocarcinomes

[Retour](#)

Gestational Trophoblastic Tumor

70 - 90% persistance et/ou môles invasives

10 - 30% choriocarcinomes

<1% tumeur trophoblastique du lit placentaire

[Retour](#)

Le diagnostic de TTG

- 1- Une courbe de régression anormale de l' HcG
- 2- Un rebond de l'HcG
- 3- Un diagnostic histologique de choriocarcinome ou de tumeur trophoblastique tissulaire
- 4- La présence de métastase
- 5- Un taux d'HcG (>20 000 mIU/ml, plus de 4 semaines après l'évacuation
- 6- Des taux élevés d'HcG 6 mois après l'évacuation

[Retour](#)

Le bilan en cas de TTG

- Un dosage de β HcG sensible
- Une radiographie de thorax
- Un scanner thoracique
- Une échographie pelvienne
- Une échographie hépatique
- Cas particuliers
 - Signes digestifs
 - Signes neurologiques
 - Signes urinaires

Métastases dans 5 à 25% des cas

[Retour](#)

Les stades:FIGO

| Stage | Description |
|-------|--|
| I | Strictly confined to uterine corpus |
| II | Extends outside the uterus, but limited to genital structures |
| III | Extends to the lungs with or without genital tract involvement |
| IV | All other metastatic sites |



| Score de l'OMS | | | | |
|-------------------------|------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------|
| Facteurs pronostiques | 0 | 1 | 2 | 4 |
| Age | <35 | >39 | | |
| Précédente grossesse | Mole hydatiforme | Avortement | Grossesse menée à terme | |
| Mois d'intervalle | <4 | 4-6 | 7-12 | >12 |
| hCG | <10 ³ | 10 ³ -10 ⁴ | 10 ⁴ -10 ⁵ | >10 ⁵ |
| Groupe ABO | | O et A | B | |
| Taille tumorale | | 3-5cm | >5cm | |
| Sites des métastases | | Rate et rein | Tube digestif, foie | Cerveau |
| Nombre de métastases | | 1-4 | 4-8 | >8 |
| Echec de chimiothérapie | | ↓ | 1 médicament | > 2 médicaments |

Codification selon le comité FIGO

Stade: Risque
 stade II: 4
 stade IV: 9



Les catégories pronostiques

Faible risque: score OMS: 4 ou moins

Risque modéré: score OMS: 5 à 7

Risque élevé: score OMS: 8 ou plus



Clinical Classification of Gestational Trophoblastic Tumors Nonmetastatic: No evidence of disease outside uterus Metastatic

I Nonmetastatic: No evidence of disease outside uterus
 II Metastatic

A. Good prognosis

- Short duration of symptoms (<4 months)
- Low hCG level (<40,000 mIU/ml serum β-hCG)
- No metastases to brain or liver
- No antecedent term pregnancy
- No prior chemotherapy

B. Poor prognosis (any high-risk factor)

- Long duration of symptoms (>4 months)
- High pretreatment hCG level (>40,000 mIU/ml serum β hCG)
- Brain or liver metastases
- Antecedent term pregnancy
- Prior chemotherapy (unsuccessful)



Le traitement

☞ Faible risque: score OMS: 4 ou moins
 Maladie non métastatique
 ☞ Maladie métastatique à faible risque

☞ Risque modéré: score OMS: 5 à 7

☞ Risque élevé: score OMS: 8 ou plus



Faible risque non métastatique

La chimiothérapie à agent unique est le traitement de choix
Méthotrexate ou daclinomycine

- Méthotrexate 0.4mg/kg IM pendant 5 jours tous les 7-10 jours avec répétition NIH
Méthotrexate 30mg/m² chaque semaine
Méthotrexate 1mg/kg J1,J3,J5,J7 et acide folique 0.1mg/kg J2,J4,J6,J8 à répéter tous les 7 jours
90% de rémission complète
- Continuation jusqu'à normalisation de l'HcG
- Changement de chimiothérapie si
 - HcG augmente
 - HcG évolue en plateau
 - Apparition de métastases
- 4. La chimiothérapie n'est pas répétée si
 - GB >3000/mm³
 - Polynucléaires > 1500/mm³
 - Plaquettes > 100 000
- 5 La rémission est déclarée si 3 taux d'HcG hebdomadaires sont normaux
- 6. Administration d'un ou plusieurs médicaments retour à la normale



Changement de chimiothérapie
Environ 10% des patientes

Actinomycine D: 10-12µg par jour pendant 5 jours, à répéter tous les 7 jours. Si HcG plafonne
Combinaison de chimiothérapie: MAC ou EMA/CO. Si apparaît une métastase ou une toxicité



Faible risque métastatique

Chimiothérapie unique

- Efficacité dans 70% des cas
- 30% autres monochimiothérapies
- 5-15% polychimiothérapies



Risque modéré (score OMS 5 à 7)

- 1 Monochimiothérapie
- 2 Protocole MAC : méthotrexate-daclinomycine- cyclophosphamide
- 3 Protocole EMA: étoposide-méthotrexate-daclinomycine

Si la résistance se développe chez les patientes à risque modéré traitées par monochimiothérapie, on les reclasse dans la catégorie à risque élevé et on instaure une chimiothérapie par association EMA/CO



Risque élevé

- 1 Protocole MAC :
Méthotrexate 15 mg IM chaque jour pendant 5 jours
Daclinomycine: 10-12µg/kg IV chaque jour pendant 5 jours
Chlorambucil: 10mg par jour pendant 5 jours
À répéter tous les 14 jours
- 2 Protocole EMA:CO
étoposide-méthotrexate-daclinomycine



Risque élevé

Protocole EMA

IM/PO q6th


| Course A | | | |
|--|--------------|-----------------------|-----------------------------|
| Day 1 | Daclinomycin | 500 µg | IV bolus |
| | Etoposide | 100 mg/m ² | IV infusion over 30 minutes |
| | Methotrexate | 100 mg/m ² | IV bolus |
| | | 200 mg/m ² | IV infusion over 12 hours |
| | | | ↕ |
| Day 2 | Daclinomycin | 500 µg | IV bolus |
| | Etoposide | 100 mg/m ² | IV infusion over 30 minutes |
| | Folinic acid | 15 mg | IM/PO q6th 4 doses |
| Begin 12 hours after methotrexate infusion completed | | | |



Risque élevé: protocole EMA/C0

IM/PO q8h


| Course B | | | |
|----------|------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Day 8 | Vincristine | 1mg/m ² | IV bolus |
| ⊗ | Cyclophosphamide | 600 mg/m ² | IV infusion over 30 minutes |
| Day 15 | Recycle Course A | | |



Risque élevé

Protocole EMA


⊗ patients with central nervous system metastases increase methotrexate to 1 g/m² as 24-hour IV infusion. Increase folinic acid to 15 mg IM/PO q8h × 9 doses beginning 12



Risque élevé

Protocole EMA

⊗ Patients with central nervous system metastases or with high-risk WHO prognostic index scores receive 12.5 mg methotrexate by intrathecal injection




La surveillance

HcG toutes les semaines

Après rémission HcG tous les 15 jours pendant 3 mois


Puis mensuellement pendant un an



La récurrence

Réélévation de hCG ou apparition de métastases après obtention d'une rémission sans grossesse entre les deux.

5% faible risque métastatique ou non
20% haut risque
80% des récurrences surviennent dans l'année qui suit la fin de la chimiothérapie
↑ du risque après une récurrence



Grossesse après GTT

→ Pas de grossesse pendant un an

→ Si mono-chimiothérapie: pas de retentissement sur la fertilité

→ Le seul risque spécifique : la récurrence

Echographie rapidement
Histologie du placenta pour exclure un choriocarcinome
hCG 8 semaines après l'accouchement

